

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning)

**Therapieergebnisse von Leukeran
(N,N-di-(2-chloräthyl)-p-aminophenylbuttersäure)
bei der Behandlung lymphatischer
Systemerkrankungen, der Retikulosen
und verwandter Erkrankungen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu Erlangen

Vorgelegt von
THOMAS KANDLER
aus Nürnberg

— 1960 —

1961



Dekan: Prof. Dr. E. Schreck
Referent: Prof. Dr. N. Henning

Die Dissertation erschien in
„DIE MEDIZINISCHE WELT“ (Heft 23, 1961)

Copyright 1961 by Friedrich-Karl Schattauer-Verlag, Stuttgart
Printed in Germany

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	3
Anwendung, Dosierung und Nebenwirkungen	6
Ergebnisse im Überblick	7
Morbus Hodgkin	7
Retikulosen	12
Retothelsarkom	14
Chronische Lymphadenose	15
Lymphosarkom	17
Morbus Kahler	19
Spindelzellsarkom	19
Diskussion	19
Zusammenfassung	23
Literaturverzeichnis	23

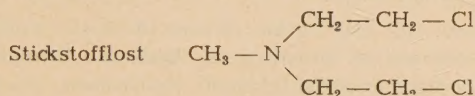


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548816_0122

Einleitung

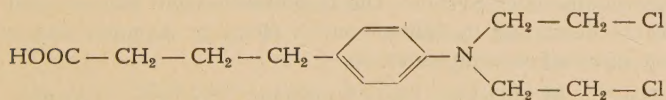
Bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts war Lötio Fowleri die einzige Chemotherapie der Leukämien [Lissauer (15)]. Der bedeutendste Fortschritt war wohl die Einführung des Stickstofflost in die zytostatische Therapie.



Lushbaugh (16) und Goodman (6) konnten die zytostatische Wirkung dieser Verbindung bei Tieren und Menschen nachweisen. Man bezeichnete die Verbindung wegen ihrer röntgenstrahlenähnlichen Wirkung als Radiomimetikum.

Seither sind viele ähnliche Stoffe in die zytostatische Therapie eingeführt worden.

Haddow und Mitarb. synthetisierten 1945 das erste aromatische Lost-Derivat — das Chloronaphtin (R 48) (10), dessen klinische Erfolge Matthews (17) belegen konnte. 1953 berichteten Everett, Roberts und Ross (4) über eine weitere von ihnen gefundene aromatische Lost-Verbindung: das Chlorambucil = C. B. 1348 = Leukeran®.



N,N-di-(2-chloräthyl)-p-aminophenylbuttersäure = Leukeran

1952 konnte H a d d o w (8) die Wirksamkeit von Leukeran bei transplantiertem Walker-Rattentumor 256 nachweisen. Es war wiederum A. H a d d o w (9), der 1954 als erster über 28 mit Leukeran behandelte Patienten berichtete.

Es handelte sich um Fälle verschiedener maligner Lymphome und um Fälle von Lymphadenose. Er erzielte günstige Wirkungen in 20 Fällen; dabei waren die Depressionen des blutbildenden Knochenmarks weniger stark als bei Patienten, die mit TEM (Triäthylmelamin) oder Stickstofflost behandelt wurden.

Rottino (20) berichtete über 31 Hodgkin-Patienten, von denen 15 keine Besserung zeigten, wovon wiederum 3 sich bereits im Terminalstadium befanden. Er fand, daß Leukeran auch in Fällen noch wirksam war, die gegen TEM bereits resistent geworden waren.

Hansen (12) erzielte bei 10 von 15 an chronischer Lymphadenose erkrankten Patienten mit Leukeran Erfolge, wobei er kaum Knochenmarksschädigungen beobachtete. Auch bei zwei Kranken im Terminalstadium von M. Hodgkin sah er durch Leukeranbehandlung eine vorübergehende Besserung.

Ultman, Hyman und Gellhorn (22) berichteten über 30 an malignen Lymphomen erkrankte Patienten. Sie fanden, daß die Fälle chronischer Lymphadenose am besten auf Leukeran ansprachen. Auch die subjektive Besserung war in diesen Fällen am größten.

Bernard, Mathé und Weil (1) sahen bei 23 von 40 Fällen von chronischer Lymphadenose und bei 17 von 52 Fällen von Lymphogranulomatose andauernde Remissionen.

Farber, Toch, Sears, Pinkel (5) beobachteten günstige Wirkungen bei Fällen von M. Hodgkin und verwandten Erkrankungen. In 3 Fällen von Ewing-Sarkom sahen sie eine deutliche Größenabnahme der Lungenmetastasen.

Doan, Wiseman und Bouroncle (3) berichteten über 100 Patienten mit Erkrankungen des lymphatischen und retikuloendothelialen Systems. Die Leukeranthherapie brachte signifikante Besserung in Fällen von M. Hodgkin, Lympho-Sarkom und chronischer Lymphadenose.

Hall, Willett, Feichtmeir, Hales, Jerner, Franco (11) berichten unter anderem, daß gelegentlich auch

solide Karzinome, differenzierte Tumoren und häufig Myelome gut auf die Leukeranbehandlung ansprechen.

Gumpert, Wright und Golomb (7) betonen die günstige Wirkung von Leukeran in Fällen von Leukämien, malignen Lymphomen und Ovarial-Karzinomen.

Olson (19) fand, daß bei seinen Hodgkin-Patienten die Remissionen nur 4 bis 6 Wochen nach Absetzen von Leukeran andauerten.

Shu Chu Shen (21) berichtet ähnliches von 3 von ihm behandelten Patienten mit chronischer Lymphadenose. Die Remissionen hatten nach Absetzen von Leukeran nur eine Dauer von 2 Wochen.

Krakoff, Karnofsky und Burchenal (14) berichten über gute Erfolge der Leukerantherapie in zwei Fällen von chronischer myeloischer Leukämie. Die Milz hatte dabei erheblich an Größe abgenommen, die Leukozytose war zurückgegangen, ohne dabei die Hämo- und Thrombopoese wesentlich zu schädigen.

Jsrails, Galton, Till und Wiltshaw (13) fanden, daß alle malignen lymphatischen Systemerkrankungen und Retikulozen gut auf Leukeran ansprachen, nur bei Fällen von M. Hodgkin sahen sie kaum Remissionen; sie empfehlen daher in diesen Fällen Behandlung mit Stickstofflost.

Einen guten Überblick über die allgemeine zytostatische Therapie vermittelt die Arbeit Obrechts (18) über neuere Zytostatika.

Wolfson und Olney (23) berichten über den Fall eines 2 $\frac{1}{2}$ jährigen Kindes, das versehentlich 70 mg Leukeran zu sich genommen hatte. Dabei kam es kurzzeitig zu einer Bewußtlosigkeit und zu Krämpfen. Die neutrophilen Leukozyten und die Lymphozyten waren für die Zeit von 3 Wochen vermindert. Das rote Blutbild und die Thrombopoese blieben unbeeinflusst. Eine Knochenmarksschädigung blieb nicht zurück. Es trat keine Störung des renalen und hepatischen Systems auf. Diese letzte Arbeit unterstreicht vielleicht am besten die selektive Wirkung von Leukeran. Dies bestätigt auch die Arbeit von Bollag (2), die die Wirkungen von TEM, Stickstofflost, Myleran und Leukeran im Tierversuch prüft. Es stellte sich heraus, daß Leukeran im Gegensatz zu

den drei anderen Zytostatika die Granulopoese wenig und die Hämoopoese praktisch überhaupt nicht beeinflusst.

Auch in Deutschland verwendet man seit einigen Jahren das Zytostatikum Leukeran. In dieser Arbeit sollen nun die Ergebnisse der zytostatischen Behandlung mit Leukeran an der Medizinischen Universitätsklinik in Erlangen behandelt werden.

In den Jahren 1956 bis einschließlich 1959 wurden 54 Patienten mit Leukeran behandelt. Diese Zahl schließt ein: 19 Fälle von M. Hodgkin, 8 Fälle von Retikulosen, 8 Fälle von Retothelsarkom, 8 Fälle von chronischer Lymphadenose, 6 Fälle von Lymphosarkom, 3 Fälle von Plasmozytom und 2 Fälle von Spindelzellsarkom.

Anwendung, Dosierung und Nebenwirkungen

Leukeran wird gewöhnlich oral verabreicht. Das Natriumsalz von Leukeran kann intravenös und intraperitoneal gegeben werden. In den berichteten 54 Fällen wurde es ausschließlich oral verabreicht. Im allgemeinen bewegten sich die Dosen zwischen 2 mg pro Tag und 20 mg pro Tag. Das entspricht etwa 0,03 bis 0,34 mg pro kg Körpergewicht. In einem Fall wurden bis zu 40 mg/Tag gegeben, dabei wurde eine Gesamtdosis von 640 mg in 8 Wochen erreicht. Die meisten Behandlungsperioden dauerten zwischen 2 und 8 Wochen. In einigen Fällen schlossen sich an die Leukeranbehandlung in der Klinik ambulante Leukerangaben an. Hierbei wurden 2 bis 8 mg pro Tag gegeben. Das Blutbild der Patienten wurde dabei ständig überwacht.

37 Patienten wurden nur einmal mit Leukeran behandelt, 9 Patienten zweimal, 4 Patienten dreimal und 2 Patienten viermal (hierbei sind die ambulanten Kuren mit eingerechnet).

In einem Fall (Terminalstadium eines Falles von Plasmozytom) dauerte die Behandlung nur drei Tage; es wurden 55 mg gegeben. In einem Fall von Polycythaemia vera wurde die Leukeranbehandlung nach vier Tagen abgebrochen (65 mg

Leukeran), da Verschlechterung eintrat. In einem Fall von Retothelsarkom wurden Leukeran und TEM im Wechsel gegeben; dabei betrug die Dosis 43 mg TEM und 110 mg Leukeran.

In zwei Fällen trat eine Leukeranallergie (Urtikaria) auf. Zu Erbrechen kam es in 5 der behandelten Fälle, wobei ein Fall mit Panzytopenie verbunden war. Thrombopenien traten in 4 Fällen auf; nur in einem Fall zwang sie zu einer besonderen Therapie. Die beobachteten Leukopenien remittierten im allgemeinen schnell nach Absetzen von Leukeran. In einem Fall bestand eine Granulozytopenie von Therapiebeginn an. Es wurden drei Fälle von Panzytopenie beobachtet, davon konnte nur einer zur Remission gebracht werden; bei den beiden anderen Fällen handelte es sich um ein Terminalstadium eines Lymphosarkoms und um eine durch unkontrolliertes Einnehmen von Leukeran (zu Hause) erworbene Panzytopenie.

Ergebnisse

Einen Überblick über die Ergebnisse der Leukeranbehandlung soll Tabelle 1 geben.

Tab. 1

	Zahl der Patienten	wesentlich gebessert	etwas gebessert	Kein Erfolg
M. Hodgkin	19	8	8	3
Retikulose	8	2	3	3
Retothelsarkom	8	4	3	1
Lymphadenose	8	6	1	1
Lymphosarkom	6		2	4
Plasmozytom	3		1	2
Spindelzellsarkom	2		1	1
Gesamt	54	20	19	15

Morbus Hodgkin

19 Patienten litten an M. Hodgkin. Sie waren bereits bis zu fünfmal wegen ihrer Krankheit in klinischer

Behandlung. 4 Patienten waren schon früher, d. h. vor der ersten Behandlung mit Leukeran, mit Röntgenbestrahlungen behandelt worden; davon ein Patient zusätzlich mit Endoxan. Zwei weitere Patienten waren in früheren Klinikaufenthalten mit TEM behandelt worden. In drei Fällen wurden die Kranken in späteren Klinikaufenthalten mit TEM, Decortin und Röntgenbestrahlung behandelt. In drei Fällen wurde Leukeran über längere Zeit ambulant gegeben.

Von den 19 Kranken erfuhren 8 wesentliche Besserung (Fall 1—8), 8 Kranke können als nur etwas gebessert bezeichnet werden (nur teilweise Besserung der Symptome und oft nur kurze Remissionen), bei 3 Patienten zeigte sich kein Erfolg.

Fall 1. Eine 33jährige Patientin (siehe auch Abb. 1) wurde im Oktober 1958 aufgenommen. Sie zeigte Lymphome beiderseits am Hals, leichtes Fieber und reduziertes Allgemeinbefinden. Das Gewicht war 56,7 kg. Ein Mediastinaltumor war nachweisbar. BSG 125/141. Es bestand eine Anämie, die Leukozyten waren auf 16 250 erhöht. Die Patientin erhielt über 7 Wochen 694 mg Leukeran. Dabei besserte sich das subjektive Befinden außerordentlich. Die Patientin wurde fieberfrei. Sie zeigte eine Gewichtszunahme von 9 kg. Der Mediastinaltumor verkleinerte sich stark. Die BSG ging auf 35/56 zurück. Die Leukozyten betrugen jetzt 6 200/cmm. Der Albumin-Globulinquotient hatte sich von 0.46 auf 0.73 gebessert. Nebenwirkungen traten nicht auf.

Bei einer Kontrolle nach drei Monaten zeigte die Patientin keine wesentliche Befundänderung. Sie nahm zuhause 8 mg Leukeran pro Tag (800 mg in 14 Wochen). Die Anämie war verschwunden. Halsdrüsen waren nicht mehr tastbar, der Mediastinaltumor nicht mehr nachzuweisen. Die Patientin wurde am 1. 5. 1959 bei völligem Wohlbefinden entlassen.

Fall 2. Ein 17jähriges Mädchen wurde am 30. 7. 1959 aufgenommen. Sie hatte Untergewicht, subfebrile Temperatur. An der linken Halsseite waren bohngroße Lymphome tastbar. Die Diagnose M. Hodgkin wurde durch histologische Untersuchung eines Lymphknotens gesichert. Die Patientin wurde in 4 Wochen mit 170 mg Leukeran behandelt. Daraufhin normali-

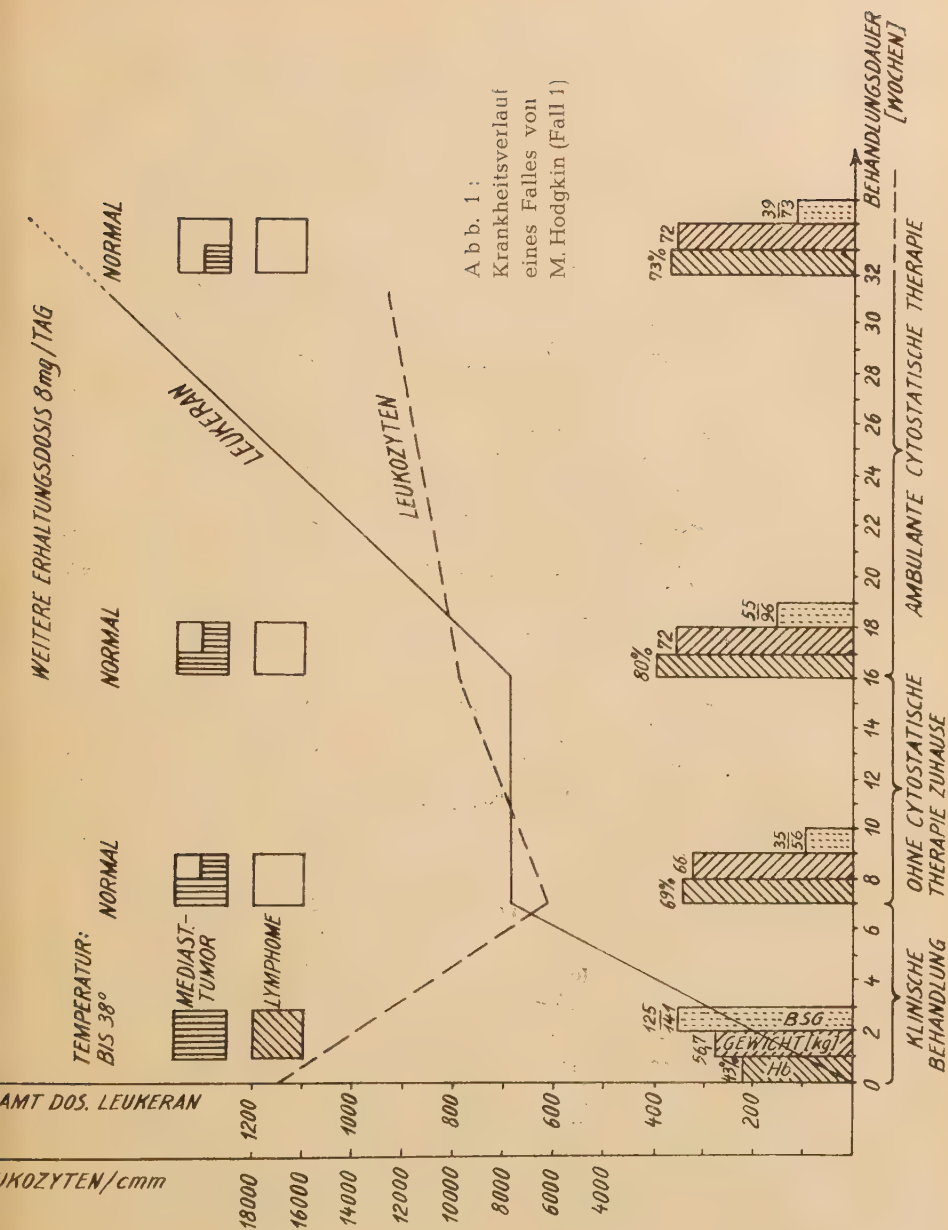


Abb. 1:
Krankheitsverlauf
eines Falles von
M. Hodgkin (Fall 1)

sierten sich ihre Temperaturen vollständig. Gewichtszunahme um 2 kg. Die BSG betrug nur noch 6/14. Die Patientin wurde am 28. 8. 1959 in gutem AZ entlassen. Als Erhaltungsdosis sollte sie zuhause 4 mg/Tag Leukeran einnehmen.

Fall 3. Eine 16jährige Patientin wurde am 4. 8. 1958 aufgenommen; sie wurde über 6 Wochen mit insgesamt 442 mg Leukeran behandelt; zusätzlich zum Schluß der Behandlung 270 mg Decortin in 9 Tagen. Im Verlauf der Behandlung verkleinerten sich die tastbaren Lymphome und der Mediastinaltumor. Das Hb. stieg von 88% auf 100%. Die Leukozyten fielen von 10 180 auf 8 650; dabei fielen die Lymphozyten von 30% auf 13%, die segmentkernigen Leukozyten stiegen von 62% auf 75%. Die BSG besserte sich von 66/97 auf 19/49. Die Patientin nahm an Gewicht zu. Der reduzierte AZ kehrte sich in vollständiges Wohlbefinden. Die Patientin wird mit der Erhaltungsdosis von 2 mg/Tag entlassen.

Bei der nächsten Kontrolluntersuchung nach etwa 9 Wochen waren weitere 130 mg Leukeran eingenommen worden. Weiterhin Wohlbefinden, Gewichtszunahme. Wegen zweier tastbarer Lymphome sollten nun für 4 Wochen 4 mg Leukeran pro Tag genommen werden, dann sollten wieder 2 mg genommen werden.

Am 2. 3. 1959 waren weitere 250 mg in etwa 13 Wochen eingenommen worden. Es waren keine Lymphome tastbar. BSG 47/80. Wohlbefinden. Blutbild o. B.

Am 5. 8. 1959 waren weitere 300 mg Leukeran in 5 Monaten eingenommen worden. Guter Allgemeinzustand. BSG 48/72. Leukozytenzahl 9 000. Lymphopenie: 11%. Kleinere Lymphome supraclaviculär und inguinal. Entlassung mit einer Erhaltungsdosis von zunächst 8 mg Leukeran pro Tag, die später auf 4 mg/Tag zurückgenommen werden soll.

Fall 4. Ein 49jähriger Patient leidet seit 8. 1. 1958 an M. Hodgkin. Röntgennahbestrahlung der Halsdrüsen und Behandlung mit TEM brachten keinen Erfolg.

Am 24. 11. 1958 wurde der Patient in stark reduziertem AZ aufgenommen. Es wurden 288 mg Leukeran in 4 Wochen gegeben. Außerdem wurden 1300 ccm Blut transfundiert, das Lungenmittelfeld und die tastbaren Leistendrüsen wurden bestrahlt. Zusätzlich wurden 550 mg Decortin verabreicht. Der AZ besserte sich wesentlich, der Patient bekam wieder Appetit, er

nahm 7,5 kg an Gewicht zu. Die Leukozytose ging von 28 260 auf 11 650 zurück. Entlassung am 23. 12. 1958. Erhaltungsdosis 15 mg Decortin pro Tag.

Am 6. 3. 1959 Aufnahme in körperlich schwachem Zustand. Temperatur 39 Grad. Gewichtsverlust. Der Patient konnte schon nach einer Woche beschwerdefrei entlassen werden. Das Gewicht war konstant geblieben. Der Patient war fieberfrei. Er hatte in einer Woche 115 mg Leukeran und 190 mg Decortin erhalten, 1 500 ccm Blut wurden transfundiert und 5mal 5 ccm Irgapyrin verabreicht. Erhaltungsdosis 20 mg Decortin pro Tag. Am 22. 4. 1959 erneute Aufnahme wegen Anämie und Thrombopenie. Unter Bluttransfusionen und Decortin folgte schnelle Remission. Der Patient wurde mit der Erhaltungsdosis von 20 mg Decortin entlassen.

Fall 5. Eine 29jährige Patientin wurde am 25. 7. 1958 aufgenommen. Der AZ war reduziert. Es bestand Fieber bis zu 39 Grad. Kleine Inguinaldrüsen waren tastbar. Ebenso Resistenzen im Mesenterium. Es bestand eine Lymphopenie und eine Anämie. BSG 146/152. Es wurden in vier Wochen 325 mg Leukeran verabreicht. Eine Leukopenie (bis zu 1 750 Zellen) zwang zum endgültigen Absetzen von Leukeran. Die Leukopenie remittierte schnell. Es wurden 2000 ccm Blut transfundiert. Bei der Entlassung war die Patientin fieberfrei. Keinerlei Beschwerden. Die anfängliche Schweißneigung war verschwunden. Sämtliche tastbaren Lymphome waren zurückgegangen. Die Anämie hatte sich wesentlich gebessert. BSG 93/125. Das weiße Blutbild zeigte keinen krankhaften Befund. Patientin hatte an Gewicht zugenommen.

Bei einer weiteren Kontrolluntersuchung zeigte sich der Zustand der Patientin weiter verbessert. Sie nahm eine Erhaltungsdosis von 2 mg Leukeran pro Tag ein. Es waren insgesamt weitere 500 mg Leukeran in 5 Monaten gegeben worden. Die Patientin hatte wieder an Gewicht zugenommen. BSG 45/75. Das Blutbild war ohne Besonderheiten. Eine Anämie und Lymphopenie bestand nicht mehr. Die Labilitätsteste waren negativ. Die Elektrophorese zeigte sich normal. Die Patientin wurde mit einer Erhaltungsdosis von 2 mg Leukeran pro Tag am 14. 7. 1959 entlassen.

Fall 6, 7 und 8. In drei weiteren Fällen war die Leukeranthherapie ebenfalls erfolgreich. Es handelte sich um Anfangsstadien der Erkrankung. In allen drei Fällen konnte der All-

gemeinzustand wesentlich gebessert werden. In einem Fall konnte eine bestehende Übelkeit und ein Stridor gut gebessert werden. Alle drei Patienten wurden beschwerdefrei und arbeitsfähig entlassen. Im ersten Fall wurden 65 mg Leukeran in 2 Wochen, im zweiten Fall wurden 178 mg in 3 Wochen, im dritten Fall 322 mg in 3 Wochen gegeben.

In 8 weiteren Fällen von M. Hodgkin waren die Erfolge weniger durchschlagend, d. h. die Remissionen waren nur kurz oder die Besserung war nicht von besonderer klinischer Bedeutung. Das subjektive Befinden besserte sich allerdings in allen Fällen ausreichend. In zwei Fällen hiervon waren die Erfolge zwar recht gut, jedoch waren zusätzlich ausgiebige Bluttransfusionen nötig. In vier der Fälle wurde gleichzeitig eine Röntgenbestrahlung durchgeführt.

In vier Fällen war der Vergleich mit anderen Zytostatika möglich. Dreimal war die Wirkung von Leukeran und TEM etwa entsprechend, in einem Fall wirkte Leukeran besser als Endoxan.

Einen weiteren Vergleich läßt der oben beschriebene Fall 5 zu, bei dem Leukeran einen wesentlich besseren Erfolg erzielte als TEM.

In zwei Fällen konnte Leukeran keine Besserung erzielen. Beides waren fortgeschrittene Stadien. Beide waren bei früheren Klinikaufenthalten mit TEM behandelt worden, jedoch nur in einem Fall mit Erfolg. Bei letzterem Fall wurde noch einmal ein Versuch mit TEM unternommen; es mußte aber wegen Erbrechens bald abgesetzt werden. Im anderen Fall war sofort mit der Leukeranbehandlung begonnen worden.

Der eine Patient starb noch in der Klinik an Meningitis, Pleuritis und Perikarditis. Der andere Patient konnte in relativ gutem Allgemeinzustand entlassen werden. Die Erhaltungsdosis war 6 mg/Tag. Trotz dieser Dauertherapie starb er nach 4 Monaten an allgemeiner Kachexie.

In einem dritten Fall konnte die bereits ansprechende Leukerantherapie nicht fortgesetzt werden, da es zu heftigen allergischen Erscheinungen der gesamten Haut kam.

Retikulosen

8 Patienten litten an Retikulosen. Durchgreifender Behandlungserfolg ließ sich nur in zwei Fällen erzielen.

Drei Fälle zeigten eine gewisse Besserung auf die Leukeranthherapie, drei weitere Fälle waren negativ.

In dem einen erfolgreichen Fall handelte es sich um eine 61jährige Patientin mit einer RetikULOse bei Verdacht auf M. Waldenström. Sie zeigte einen symptomatischen hämolytischen Ikterus. Die Patientin kam am 21. 1. 1958 in stark reduziertem AZ zur Aufnahme. Die Milz war stark vergrößert. Blutbild: Hb. 64%, Erythrozyten 3,16 Mill., F.-I. 1,03, Leukozyten 6500. Thrombozyten 84 760. BSG 99/112.

Die Patientin wurde zunächst mit 320 mg Decortin und anschließend über 6 Wochen mit 400 mg Leukeran behandelt. Während der Behandlung hat sich das Allgemeinbefinden der Kranken wesentlich gebessert. Sie hat an Gewicht zugenommen. Der Milztumor hat sich gut verkleinert. Blutbild bei Entlassung: Hb. 80%, Erythrozyten 3,94 Mill., F.-I. 1,02. Leukozyten 5400. BSG 110/113. Die Retikulozyten waren von 23% auf 11% zurückgegangen.

Bei einer Kontrolle am 18. 9. 1958 hatte die Patientin in den beiden vorangehenden Monaten 300 mg Leukeran eingenommen. Das subjektive Befinden war sehr gut. Der Milztumor hatte weiter abgenommen. Es bestand immer noch eine Thrombopenie. Die BSG betrug noch 80/88.

Bei einer weiteren Kontrolle am 12. 2. 1959 zeigte sich der Befund unverändert. Leukeran war nicht mehr gegeben worden.

In dem zweiten erfolgreichen Fall handelte es sich um einen 69jährigen Patienten mit einer leukämischen RetikULOse. Der Patient war zum vierten Male in der Klinik. Lymphome waren an den Kieferwinkeln und in den Leisten nachweisbar. Im Blutstatus bestand als auffällige Veränderung eine Leukozytose von 106 000 Zellen bei 91% Retikulumzellen und einer relativen Neutropenie von 5%.

Der Patient wurde über 3 Wochen mit 160 mg Leukeran behandelt. Unter dieser Behandlung bildeten sich die Lymphdrüenschwellungen zurück, die Leukozytose betrug nur noch 14 400 Zellen bei 66% Retikulumzellen, 28% Segmentkernigen, 1% Eosinophilen, 2% Monozyten und 3% Stabkernigen. In den ersten drei Klinikaufenthalten wurde der Patient mit TEM und Decortin behandelt. Vergleichsweise waren die Erfolge mit dieser Therapie nicht so durchgreifend wie bei der Leukeranbehandlung.

Drei weitere Fälle von Retikulosen wurden zwar grundsätzlich in ähnlicher Weise gebessert, jedoch waren die Remissionen von geringerer klinischer Bedeutung. In jedem der drei Fälle wurden Bluttransfusionen durchgeführt. In einem Fall entstand während der Behandlung eine Thrombopenie, in einem anderen Fall eine Leukopenie. Zwei der drei Fälle hatten von Beginn an eine Thrombopenie. Subjektive Besserung war in allen drei Fällen zu verzeichnen. Ebenso nahmen alle drei Patienten an Gewicht zu. Einer der Patienten zeigte einen Milztumor; er verkleinerte sich gut auf die Leukeranbehandlung hin.

Bei einem Fall von chronischer monozytoider Retikuloze kombiniert mit symptomatischer Perniziosa wurde zunächst mit Vitamin B₁₂ behandelt. Weiter wurden über 7 Wochen 210 mg Leukeran und 584 mg Urbason gegeben. Unter dieser Behandlung ging der anfangs bestehende Milztumor vollständig zurück, die BSG ging wesentlich zurück, und das rote Blutbild besserte sich bedeutend. Die Patientin nahm 6 kg an Gewicht zu und wurde in gutem Allgemeinzustand entlassen.

In einem Fall von M. Waldenström und einem Fall einer primären Retikuloze zeigte sich praktisch kein Erfolg. In beiden Fällen traten Leukopenien ein. Beide Kranken kamen bald durch Kreislaufversagen ad exitum; in einem Fall war es zuvor zu einem Infekt gekommen; es war ein Empyem der Stirnhöhle eingetreten.

Retothelsarkom

Acht Patienten litten an Ratothelsarkom. In vier Fällen ließen sich gute Erfolge erzielen; in einem dieser Fälle dauerte die Remission allerdings nur 3 Monate. In drei Fällen ließ sich nur eine gewisse Besserung erzielen. In einem Fall war Leukeran wirkungslos.

Bei den vier erfolgreich behandelten Fällen besserte sich vor allem das Allgemeinbefinden. Die peripheren Lymphknoten bildeten sich zurück. In einem Fall wurde zusätzlich eine Bluttransfusion durchgeführt. In einem Fall trat während der Behandlung eine Leukopenie ein, die sich aber langsam wieder zurückbildete. Bei einem dieser vier Fälle trat während der Behandlung öfter

Übelkeit und Erbrechen auf. Zwei dieser Patienten wurden noch ein zweites Mal in der Klinik mit Leukeran behandelt. Bei einem hiervon trat zunächst schnell der gewünschte Erfolg ein, dann plötzlich erneute Vergrößerung der Lymphome unter Ausbildung einer therapieresistenten Leukopenie; es kam zu blutigen Durchfällen und zu einer hämorrhagischen Diathese. Der Tod trat durch Herzkreislaufversagen ein.

Der andere Patient sprach auch bei der zweiten Leukeranbehandlung sehr gut auf das Zytostatikum an. Dabei wurden das erste Mal 465 mg Leukeran in 5 Wochen, das zweite Mal 174 mg in 4 Wochen gegeben.

Von den drei nur leicht gebesserten Patienten war ein Patient bereits früher mit einer Röntgenbestrahlung und TEM behandelt worden. Da diese Behandlung nicht mehr erfolgreich war, wurde TEM und Leukeran im Wechsel gegeben. Leukeran allein löste Erbrechen aus. Die Patientin erholte sich einigermaßen. 18 Monate nach dieser Behandlung war allgemeine Metastasierung eingetreten, an deren Folgen die Patientin verstarb. TEM und Röntgenbestrahlung waren in diesem Stadium wirkungslos.

Die zwei anderen nur leicht gebesserten Patienten reagierten nur auf Leukeran im Verein mit einer intensiven Röntgenbestrahlung. Bei einer späteren Kur zeigte Endoxan in einem dieser beiden letzten Fällen gute Wirkung.

Ein Patient zeigte keine Wirkung auf die Leukeranthherapie. Der Mediastinaltumor und andere pathologische Befunde nahmen eher etwas zu. Bei demselben Patienten bewirkte eine Röntgenbestrahlung gute Besserung. Der Patient verstarb einen Monat nach obiger Behandlung an seinen Darmmetastasen.

Chronische Lymphadenose

8 Patienten litten an chronischer Lymphadenose. Sie zeigten durchwegs periphere Lymphome, Lebervergrößerungen, Milztumor und das Blutbild wies jeweils eine deutliche Vermehrung der lymphatischen Zellen auf.

Deutliche Remissionen waren in 7 Fällen zu erzielen; davon sei folgender Fall näher geschildert:

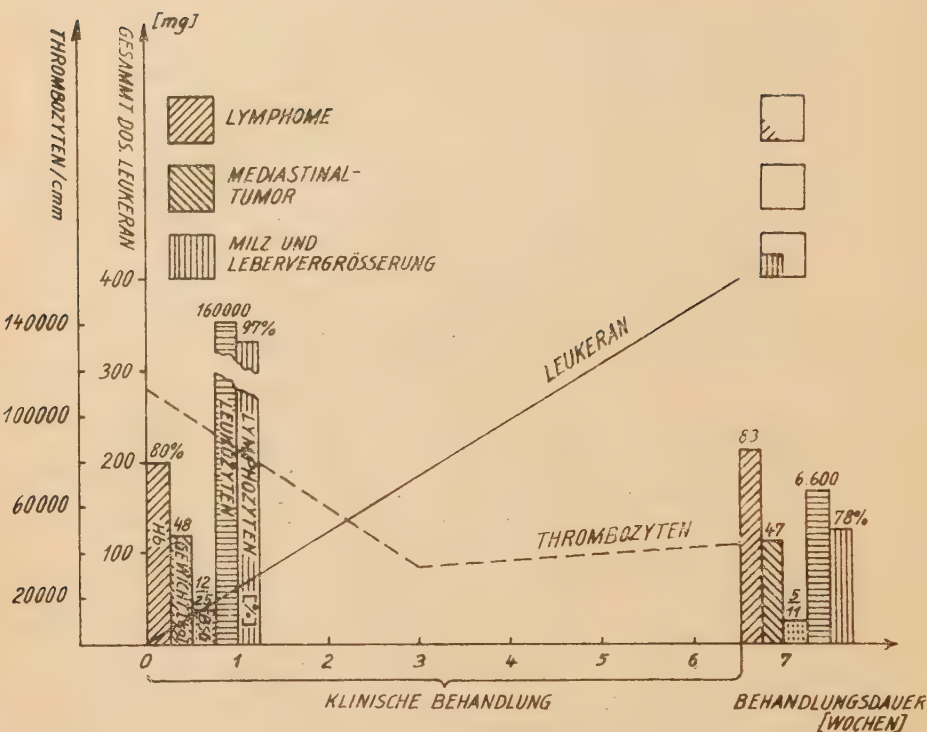


Abb. 2: Ein Fall von chronischer Lymphadenose

Eine 37jährige Patientin (siehe auch Abb. 2) wurde in 6 Wochen mit 400 mg Leukeran behandelt. Dabei bildeten sich die peripheren Lymphome nahezu vollständig zurück, der Mediastinaltumor war fast vollständig verschwunden, Milz und Leber nahmen erheblich an Größe ab. Während der Behandlung trat eine Thrombopenie auf. Die BSG besserte sich von 12/25 auf 5/11. Die Leukozyten gingen von 160 000 auf 6600 zurück, hierbei fielen die Lymphozyten von 97% auf 78%. Das Allgemeinbefinden der Patientin hatte sich wesentlich gebessert. Entlassung am 26. 7. 1957.

Am 4. 1. 1958 mußte sich die Patientin erneut in klinische Behandlung begeben. Die Patientin hatte durch unkontrolliertes Einnehmen von Leukeran zuhause eine Panzytopenie erworben.

Therapie: Bluttransfusion und Sternalmarktransfusion. Leider hat die Patientin die Klinik vorzeitig verlassen. Sie starb Ende 1959.

6 weitere Patienten erfuhren ebenfalls gute Besserung. Es wurden 200 mg bis 450 mg Leukeran verabreicht. In einem Fall bildeten sich die peripheren Lymphome zwar zurück, der Mediastinaltumor jedoch vergrößerte sich etwas. Das weiße Blutbild und das Allgemeinbefinden wurde in allen 6 Fällen günstig beeinflusst.

In einem Fall zeigte Leukeran keine Wirksamkeit. Während der Behandlung bildete sich eine Thrombopenie aus. Es wurden 640 mg Leukeran in 8 Wochen gegeben. Erst als die Therapie auf TEM umgestellt wurde, trat schnell Besserung ein. Dabei fielen die Leukozyten von 102 000 auf 19 200; eine relative Lymphopenie von 30% bildete sich aus. Periphere Lymphome und der Milztumor gingen zurück. In einer späteren Kur wurde Sinalost zur weiteren Verkleinerung des Milztumors mit Erfolg gegeben.

Einen Überblick über die Erfolge der Leukeranthherapie bei chronischer Lymphadenose soll Tabelle 2 vermitteln.

Lymphosarkom

Es wurden 6 Patienten ausreichend mit Leukeran behandelt. Nur zwei Patienten zeigten einige Besserung.

Die peripheren Lymphome bildeten sich zurück, in einem Falle allerdings erst im Verein mit einer Röntgenbestrahlung. In diesem letzteren Fall traten Thrombopenien auf. Bei Kontrolluntersuchungen ergab sich nur eine geringe Befundverschlechterung. Es wurden im ersten Fall 500 mg Leukeran in 5 Wochen verabreicht, im zweiten Fall 680 mg in 7 Wochen gegeben. Im ersten Fall ging eine Sarkomexzision am linken Oberarm mit anschließender Bestrahlung voraus.

In vier weiteren Fällen von generalisiertem Lymphosarkom trat keinerlei Erfolg ein. In zwei Fällen trat Erbrechen während der Behandlung auf; in beiden Fällen lagen die Tagesdosen hoch. Versuche mit TEM und Sinalost waren ebenfalls erfolglos.

Befund vor Therapiebeginn						Leukeran- therapie		Befund nach der Leukerantherapie				Bemerkungen		
Geschlecht	Alter	Hb %	Thrombo- zyten pro cmm	Leuko- zyten pro cmm	Milztumor (in QF unter d. Rip- penbogen)	Lymphome	Dauer in Wochen	Gesamt- dosis in mg	Hb %	Thrombo- zyten pro cmm	Leuko- zyten pro cmm		Milztumor (in QF unter d. Rip- penbogen)	Lymphome
fem.	57	80	116 480	160 000	4	zervikal axillär inguinal	6	400	83	33 500 n. 3 Woch.	6 600	1	fast völlig ver- schwunden	Subj. gut gebessert. Zu Hause unkontrolliert Leukeran eingenom- men, Panzytopenie. Exitus nach einem Jahr
fem.	53	78		12 650	splenek- tomiert	zervikal axillär inguinal	10 Tage	220	85		15 050	Ø	leicht zurück- gegangen	Subj. gut gebessert. 3 Mon. nach der Behand- lung allgem. Verfall und Exitus
masc.	56	85		112 800	4	zervikal axillär inguinal	5	450	88	84 400 n. 3 Woch.	24 950	4	zurück- gebildet	Subjektiv gebessert
fem.	51	34		152 400	3	Ø	5	300	57	33 200	15 000	zurück- gebildet	Ø	Subjektiv gebessert. Ausgeb. Bluttransfus.
masc.	47	92	126 560	252 800	5	zervikal axillär inguinal	8	640	96	76 500	102 600	5	Kein Effekt	Da Leukeran wirkungs- los blieb, wurde auf TEM übergangen, daraufhin wesentliche Besserung des Krank- heitsbildes
masc.	64	96	81 280	72 000	Ø	subauric. axillär	6	278	94	54 240	6 300	Ø	zurück- gebildet	Beschwerdefrei
masc.	60	64	113 000	30 400	8	axillär	7	340	80	45 100	3 700	3	zurück- gegangen	Zuvor Röntgenstrahl, da sich das Blutbild ver- schlechterte, wurde mit bestem Erfolg auf Leu- keran übergangen.
masc.	74	88		167 200	Ø	axillär intestinal- Drüsen- Ileus	6	215			24 800	Ø	gut zurück- gebildet. Keine Ileus- erscheinung	Beschwerdefrei

T a b. 2 : Die Tabelle umfaßt alle Fälle von Lymphadenose. Sie sind näher behandelt auf den Seiten 15, 16 und 17

Plasmozytom Morbus Kahler

3 Patienten litten an Morbus Kahler. Nur bei einem Patienten zeigte die Leukerantherapie einigen Effekt. Die Patientin wurde auf eigenen Wunsch vorzeitig entlassen, es waren erst 42 mg Leukeran gegeben worden. Zuhause wurden weitere 360 mg Leukeran in etwa 3 Monaten verabreicht. Dann mußte das Zytostatikum abgesetzt werden, da eine Urtikaria aufgetreten war. Außerdem stellte sich noch eine mäßige Thrombopenie ein. Besserung trat vor allem hinsichtlich des subjektiven Befindens ein.

Bei zwei weiteren Patienten war die Leukerantherapie vollkommen wirkungslos. Bei beiden stellte sich Erbrechen ein. (Beide Patienten wurden später mit Urethan behandelt, wobei sich nur in einem Fall Besserung einstellte. Auch bei dieser Therapie trat in beiden Fällen Erbrechen auf). In einem Fall entwickelte sich während der Leukeranbehandlung eine Panzytopenie, die aber nach Absetzen von Leukeran schnell remittierte.

Spindelzellsarkom

2 Patienten litten an metastasiertem Spindelzellsarkom. Bei einem Patienten bewirkte Leukeran eine Wachstumshemmung der Metastasen (Endoxan war hier wirkungslos). Das subjektive Befinden besserte sich. Gleichzeitig wurde eine Bestrahlung einiger Metastasen vorgenommen.

In dem anderen Fall war Leukeran wirkungslos. Der Patient verlor zusehends an Abwehrkraft und verstarb unter den Zeichen des Kreislaufversagens.

Diskussion

Seit der Einführung der Zytostatika suchte man möglichst nebenwirkungsfreie Präparate zu finden, die in hohen therapeutischen Dosen eingesetzt werden können. In gewissem Sinne erfüllt Leukeran diese Forderungen für die Erkrankungen des lymphatischen und retikulo-endothelialen Systems. Die Nebenwirkungen auf das Blutbild und auf den Magendarmkanal sind, wie bereits gesagt, im Bereich der therapeutischen Dosis gering. Auf Grund der geringen Bluttoxizität kann in schweren Krankheitsfällen zu hohen Dosen übergegangen werden.

Von den 54 behandelten Fällen erlitten drei Patienten irreversible Knochenmarksschädigungen. In einem Fall hiervon handelt es sich allerdings um eine Panzytopenie, die durch unkontrolliertes Einnehmen von Leukeran zuhause entstanden ist. In einem zweiten Fall war das blutbildende Knochenmark durch Irgapyrin sensibilisiert.

Besonders gut war die Wirkung von Leukeran, verbunden mit einer Röntgenbestrahlung; entsprechend empfindlicher reagierte auch meist das Knochenmark in diesen Fällen.

In zwei Fällen reagierte Leukeran besser als TEM bei M. Hodgkin. In einem weiteren Hodgkinfall hatte Leukeran größeren Erfolg als Endoxan gebracht. In einem Fall von Lymphosarkom wirkte TEM und Leukeran im Wechsel besser als TEM allein. In zwei Fällen von M. Hodgkin waren die Erfolge der Leukeran- und TEM-Therapie gleich groß.

In zwei Fällen von Lymphosarkom waren Leukeran, Sinalost und TEM gleich erfolglos. In einem Fall von Plasmozytom schien Urethan gegenüber Leukeran leichten Erfolg zu bringen; in einem weiteren Fall von Plasmozytom waren Leukeran und Urethan gleich erfolglos.

Gute Erfolge wurden dadurch erzielt, daß sich an die Leukeranbehandlung in der Klinik ein längerer Zeitraum ambulanter Leukeranthherapie anschloß. Dabei wurden kleine Erhaltungsdosen von 2—8 mg Leukeran pro Tag gegeben. Das Blutbild mußte dabei ständig überwacht werden.

Leukeran zeigte sich in Fällen wirksam, die gegen TEM resistent geworden waren. Dies berichtet auch Antonio Rottino. (20) Aus seinem Bericht geht ferner hervor, daß im Falle der Resistenz gegen Leukeran oft R 48 (Chloronaphtin) noch gute Erfolge bringt. R 48 war das erste aromatische Derivat von Stickstofflost.

Einen Überblick der schädlichen Wirkung der Leukeranthherapie auf das blutbildende Knochenmark gibt Tab. 3.

Erkrankung	Alter	Geschlecht	Gewicht (kg)	Gesamt- dosis von L.-Therapie (mg)	Dauer der L.-Therapie (Woche)	Art der Knochenmarks- störung (Zellen/cmm)	Folgen für die Leukeranthherapie	Besondere Therapie der Knochenmarks- störung	Erfolg dieser Sondertherapie und Bemerkungen
Lymphadenose	57	fem.	48,5	400	6	T: 33 300	—	—	—
Lymphadenose	51	fem.	66,4	300	5	T: 33 200	—	—	—
terminales	47	fem.	62,3	330	4	Panzytopenie	Absetzen von Leukeran	1500 ccm Blut	Exitus an toxischer Dekompensation
Lymphosarkom									
Lymphadenose	57	masc.	62,6	640	8	T: 76 520	—	—	—
Plasmozytom	61	fem.	unbek.	530	3	Panzytopenie	Absetzen von Leukeran (weitere Therapie mit Urethan)	2320 ccm Blut	Remission
Spindelzell- sarkom	38	fem.	109,7	325	11	L: 3 350	Kurze Unterbrechung	—	Remission
Retothelsarkom	47	fem.	56,0	400	4	T: 21 550	Leukeran wurde bereits wegen Mißerfolgs 1 Woche vorher abgesetzt.	2500 ccm Blut	Zögernde Remission
Retothelsarkom	61	fem.	58,8	420 (2. Kur)	7	L: 1 800	Absetzen von Leukeran	Bluttransfusion, Millicorten, Hämolytika	Therapieresistent. Blutige Durchfälle — Exitus
aleuk. Retikulo- lose	54	masc.	101,5	105	1	mäßige L: 4 050 T: 12 870 (Granulocyto- penie seit Therapiebeginn)	Absetzen. Allgem. Therapieerfolg war bereits eingetreten.	4850 ccm Blut	Wenig Besserung. Tod an interkurrentem Infekt 3 Tage nach Entlassung
Retothelsarkom	53	fem.	57,8	279	18 Tage	L: 1 900	Absetzen. Therapie- erfolg war schon ein- getreten.	—	—
Primäre Reti- kulose	61	fem.	48,7	150	4	L: 2 200	—	1640 ccm Blut	Remission
M. Waldenström	59	fem.	unbek.	230	4	L: 1 750	Absetzen von Leukeran	300 ccm Blut	Keine Remission. Exitus an Kreislaufschwäche. Sektion: Keine Blutungen
M. Hodgkin	29	fem.	54,8	325	4	L: 1 750	Absetzen von Leukeran	2000 ccm Blut Leukal.	Remission
Lymphadenose	58	fem.	48,0	Die Patientin nahm im Anschluß an einen Klinikaufenthalt zu Hause unkontrolliert Leukeran ein und erwarb damit eine Panzytopenie. Therapieversuch mit Blutkonserven und Sternalmarktransfusion. Patientin verließ die Klinik vorzeitig. Sie starb 1 Jahr später					

T ab. 3 : Die Tabelle enthält alle Knochenmarksdepressionen und deren Verläufe der 54 mit Leukeran behandelten Patienten
Dabei bedeutet T: Thrombopenie und L: Leukopenie im Behandlungsverlauf

In Tabelle 3 sind alle Fälle von Knochenmarksdepression enthalten, die während der Leukeranbehandlung entstanden oder im unmittelbaren Anschluß daran aufgetreten sind. Man sieht, daß die Erythro- und Granulopoese kaum beeinflußt werden. Nur in vier Fällen traten ernste Knochenmarksschädigungen auf. Dabei handelte es sich in einem Falle um ein schon stark vorgeschädigtes Mark (Granulozytopenie bei Therapiebeginn); in einem weiteren Fall handelte es sich um ein Terminalstadium eines Lymphosarkoms; in einem dritten Fall um eine durch unkontrolliertes Einnehmen von Leukeran verschuldete Panzytopenie.

In 28 Fällen war es möglich, die Dauer der Remissionen zu beobachten, da die Patienten erneut in die Klinik aufgenommen werden mußten oder weil die Möglichkeit bestand, Objektives über ihren derzeitigen Befund zu erfahren. Tab. 4 gibt einen Überblick über die Dauer der Remissionen.

Tab. 4

Dauer in Monaten	kürzer als 3	länger als 3	länger als 6	länger als 12
M. Hodgkin	+	+ +	+ + +	+ +
Lymphadenose	+		+	
Retikulose			+ +	
Retothelsarkom				+
Lymphosarkom				
Plasmozytom				

Dabei sind die Fälle mit ambulanter Leukerantherapie durch Kreuze, die Fälle ohne ambulante Therapie durch Striche gekennzeichnet. Aus der Tabelle geht hervor, daß die Mehrzahl der länger anhaltenden Remissionen bei Fällen mit ambulanter Therapie zu beobachten sind. Somit erscheint es günstiger, eine Leukeran-Dauertherapie unter ständiger Kontrolle des Blutbildes zu geben.

Die beiden vorstehenden graphischen Darstellungen (Abb. 1 und 2) sollen den Einblick in das Krankheitsgeschehen während einer Leukeranbehandlung erleichtern. Beide gezeigten Krankheitsbilder sind in den jeweiligen Abschnitten näher beschrieben.

ben. Man kann in den Abbildungen den Rückgang der Lymphome, des Mediastinaltumors und der Milz- und Lebervergrößerung verfolgen. Der Einfluß auf das Blutbild, das Gewicht und auf die Blutkörperchen-Senkungs-Geschwindigkeit ist ebenfalls aufgetragen. Die in beiden Abbildungen gezeichneten vollständig schraffierten Quadrate bedeuten die beobachteten Tumorgößen zu Beginn der Behandlung. Im Maße der Abnahme der Schraffur in der Zeichnung haben sich die Lymphome, die Mediastinaltumoren und die Milz- und Lebervergrößerungen zurückgebildet.

In der Abb. 2 konnten die Säulen des weißen Blutbildes aus Maßstabsgründen nicht in ganzer Höhe zur Darstellung gebracht werden.

Zusammenfassung

54 Patienten mit Erkrankungen des lymphatischen oder retikuloendothelialen Systems wurden mit Leukeran (C. B. 1348) behandelt: 19 Patienten mit M. Hodgkin, 8 mit Retikulosen, 8 mit Retothelsarkom, 8 mit Lymphadenosen, 6 mit Lymphosarkom, 3 mit Plasmozytom, ferner 2 Kranke mit Spindelzellsarkom.

Durchgreifende Besserungen wurden in 8 Fällen von M. Hodgkin, 2 Fällen von Retikulosen, 4 Fällen von Retothelsarkom und 6 Fällen von chronischer Lymphadenose erzielt.

Leukeran zeigte wenig Nebenwirkungen, betreffend Magendarmkanal und Knochenmark. Allergien traten nur in zwei Fällen auf. Wegen der geringen Bluttoxizität konnten Einzel- und Gesamtdosen ausreichend hoch gegeben werden.

Bei ambulanter zytostatischer Therapie mit Leukeran dauerten die Remissionen länger an als bei vollständigem Aussetzen der Therapie nach Abschluß der klinischen Behandlung.

Literatur

(1) Bernard, J., G. Mathé et M. Weil: Rev. Fr. Et. Clin. et Biol. **1**: 1121—1132 (1956). — (2) Bollag, W.: Schweiz. med. Wschr. **83**: 1027 (1953). — (3) Doan, C. A.,

B. K. Wiseman and B. A. Bouroncle: Vortrag: Conference on Comparative Clinical and Biological Effects of Alkylating Agents, New York, 1957. — (4) Everett, J. L., J. R. Roberts and W. C. J. Ross: *J. Chem. Soc.* 2386 (1953). — (5) Faber, S., R. Toch, E. M. Sears and D. Pinkel: *Advances in Cancer Research*. Vol. IV, New York, 1956. — (6) Goodman: Zitiert im Lehrbuch für Pharmakologie, Fritz Eichholtz, 133, Springer-Verlag 1957. — (7) Gumpert, S. L., F. M. Golomb and J. C. Wright: Vortrag: Conference on Comparative Clinical and Biological Effects of Alkylating Agents, New York, 1957. — (8) Haddow, A.: *A. R. Brit. Emp. Cancer Campaign* 30: 25 (1952). — (9) Haddow, A.: In „Ciba Foundation Symposium on Leukemia Research“, 196: Boston, 1954. — (10) Haddow, A., G. A. R. Kon and W. C. J. Ross: *Nature*, London 162: 824 (1948). — (11) Hall, B. E., F. M. Willett, T. V. Feichtmeir, D. R. Hales, R. W. Jerner and J. Franco: Vortrag: Conference on Comparative Clinical and Biological Effects of Alkylating Agents, New York, 1957. — (12) Hansen, P. B.: *Acta radiol.* (Stockh.) 47: 210—216 (1957). — (13) Israels, L. G., D. A. G. Galton, M. Till and E. Wiltshaw: *Ann. New York Acad. Sci.* 68: 915 (1958). — (14) Krakoff, J. H., D. A. Karnofsky and J. H. Burchenal: *J. Amer. Med. Assoc.* 166: 629 (1958). — (15) Lissauer: *Berliner klin. Wschr.* 2: 403 (1865). — (16) Lushbaugh: Zitiert im Lehrbuch für Pharmakologie, Fritz Eichholtz, 133, Springer-Verlag 1957. — (17) Matthews, W. B.: *Lancet* 1: 896 (1950). — (18) Obrecht, P.: *Dtsch. med. Wschr.* 82: 2147 (1957). — (19) Olson, K. B.: Vortrag: Conference on Comparative Clinical and biological Effects of Alkylating Agents, New York, 1957. — (20) Rottino, A.: *Blood* 8: 755—765 (1957). — (21) Shu Chu Shen: Vortrag: Conference on Comparative Clinical and Biological Effects of Alkylating Agents, New York, 1957. — (22) Ultman, J. E., G. A. Hyman and A. Gellhorn: *J. Amer. Med. Assoc.* 162: 178—183 (1950). — (23) Wolfson, S., and Mary B. Olney: *J. Amer. Med. Assoc.* 165: 239 (1957).

Am 18. Januar 1936 wurde ich — Thomas Kandler — als zweiter Sohn des Bauingenieurs Hans Kandler und seiner Ehefrau Gertrud Kandler in Marktschorgast geboren. Ich besuchte vier Jahre die Volksschulen in Nürnberg und in Coburg. Anschließend trat ich in die Dürer-oberrealschule in Nürnberg ein. 1954 bestand ich dort die Reifeprüfung. Im Wintersemester 1954/55 und im Sommersemester 1955 studierte ich in Erlangen Physik. Im Wintersemester 1955/56 begann ich, ebenfalls in Erlangen, Medizin zu studieren. Im Februar 1958 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab. Meine klinischen Semester verbrachte ich in Erlangen, wo ich auch 1961 mein Staatsexamen ablegte.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. N. Henning für die Übernahme des Referates und Herrn Priv.-Doz. Dr. S. Witte für die Überlassung des Themas zu danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. S. Witte, der mir jederzeit mit freundlichem Rat und tätiger Hilfe beistand.

